Nota Técnica 59740

Data de conclusão: 06/01/2022 20:09:20

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Lagoa dos Três Cantos/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 59740

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudos médicos

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CETUXIMABE

Via de administração: EV

Posologia: cetuximabe 500 mg, 02 frascos EV na 1ª dose e, após 01 frasco EV da 2ª dose em diante, por 6 meses prorrogáveis

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CETUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: esclarece-se que para o tratamento de câncer via Sistema Único de Saúde (SUS) não há uma lista de medicamentos disponíveis. Assume-se que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou nos Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), onde o fornecimento de medicamentos dá-se por autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Dessa forma, a disponibilidade de medicamentos varia conforme a localidade. Em princípio, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o tratamento quimioterápico baseado em 5-fluorouracil e leucovorin (5-fluorouracil (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina – FOLFOX ou irinotecano - FOLFIRI) para situações como a do caso em tela.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CETUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 4.027,13

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CETUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CETUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Cetuximabe é um anticorpo monoclonal que age bloqueando o receptor do fator de crescimento epidérmico (do inglês, Epitelial Growth Factor Receptor ou EGFR). Por esse motivo, juntamente com o bevacizumabe e o panitumumabe, é chamado de anticorpo anti-EGFR. A inibição do EGFR associa-se com redução do crescimento tumoral e indução de apoptose nas células cancerígenas (7,8).
O estudo EPIC, randomizado, multicêntrico e de fase III, avaliou a adição de cetuximabe (400 mg/m2 no dia 1 seguido de 250 mg/m2 por semana) a irinotecano (350 mg/m2 a cada 3 semanas) em comparação a irinotecano em monoterapia (350 mg/m2 a cada 3 semanas) como tratamento de 2ª linha para câncer colorretal metastático em 1.298 pacientes previamente tratados com FOLFOX (5-fluorouracil/5-FU + leucovorin + oxaliplatina) (9). De acordo com os resultados, a adição de cetuximabe ao irinotecano melhorou significativamente a mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) (4,0 vs 2,6 meses; HR, 0,692 [IC de 95%: 0,617-0,776]; P=0,0001). No entanto, não houve melhora significativa na mediana da sobrevida global (SG) (10,7 vs. 10,0 meses; HR, 0,975 [IC 95%, 0,0854-1,114]; P=0,71). Estes dados de sobrevida devem ser avaliados com cautela, em decorrência à grande quantidade de crossover após o estudo, uma vez que 46,9% dos pacientes designados para o braço do irinotecano em monoterapia passaram a receber cetuximabe pós-estudo (87,2% deles, em combinação com irinotecano). Também neste estudo, não é realizada análise do status do KRAS. No entanto, no grupo tratado com cetuximabe foi observado maior incidência de eventos adversos graus 3 e 4 (62,1% vs. 42,6%), assim como maior taxa de descontinuação da terapia relacionada à toxicidade (6,5% vs. 4,8%) e hospitalizações por toxicidades gastrointestinais (15,4% vs 12,6%) e hematológicas (9,7% vs 7,9%).
Outro estudo randomizado (CRYSTAL), de fase III, multicêntrico, aberto, avaliou o benefício da adição do cetuximabe ao esquema de tratamento FOLFIRI (irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorin) como primeira linha de tratamento do câncer colorretal metastático, evidenciando discreto aumento na SLP (8,9% vs. 8,0%; P=0,048), mas sem ganho na SG (19,9% vs. 18,6%; P=0,31) (10). Em análise retrospectiva dos dados, a adição do cetuximabe acarretou um ganho maior na SLP de 11,4 meses vs. 8,4 meses (P<0,001), na sobrevida global (28,4 vs. 20,2 meses; P=0,0024) e resposta objetiva (66,3% vs. 38,6%; P<0,001) em pacientes que expressavam a variante selvagem do gene KRAS (11,12). No entanto, vale ressaltar que estes dados referem a uma análise retrospectiva post hoc de subpopulações de pacientes. Este estudo obteve suporte declarado da fabricante do cetuximabe. Também cabe pontuar que, apesar da condição clínica estudada ser similar a da paciente em tela, deseja-se associar o medicamento pleiteado a terapia atual (FOLFIRI) da paciente para tratamento de segunda linha, diferentemente do estudo que avalia efetividade e segurança da associação ao

cetuximabe para tratamento de primeira linha.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Possível ganho marginal em sobrevida livre de progressão, com incerteza sobre ganho em sobrevida global

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CETUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os resultados apresentados são pouco robustos para comprovação dos benefícios da tecnologia, com evidências limitadas e altas taxas de eventos adversos graves e com risco à vida (grau/gravidade 3/4). O estudo EPIC mostrou ganho marginal em sobrevida livre de progressão (cerca de dois meses), sem benefícios na sobrevida global (9). Já o CRYSTAL apresentou melhores desfechos de eficácia na análise retrospectiva (10-12). Entretanto, análises retrospectivas estão mais sujeitas a falhas quando comparadas com análises prospectivas e este estudo obteve suporte declarado da fabricante do cetuximabe.
Além disso, a tecnologia foi avaliada pela instância brasileira designada para avaliar incorporações de tecnologias em saúde (CONITEC), no contexto aditivo à quimioterapia de primeira linha em pacientes com CCRm, com decisão de não incorporação. Ademais, o uso pretendido extrapola a segunda linha de tratamento, condição em que a tecnologia foi testada, o que pode acarretar em uma relação custo-efetividade ainda menos favorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Câncer de intestino - versão para Profissionais de Saúde [Internet]. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2019. [citado em abril de 2021]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude

2. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono-or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No. 150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. 2013;

3. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library; 2007.

4. Abdalla EK, Adam R, Bilchik, AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability

of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol. 2006; 13:1271-1280.

5. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. [Internet]. 2014. Report No.: PORTARIA No 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. [citado em abril de 2021]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html.

6. CONITEC. Relatório de Recomendação: Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha. [Internet]. 2018. [citado em abril de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf

7. Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2008;28(6):742–54.

8. Vincenzi B, Santini D, Tonini G. New Issues on cetuximab mechanism of action in epidermal growth factor receptor–negative colorectal cancer: The role of vascular endothelial growth factor. J Clin Oncol. 2006;24(12):1957–1957.

9. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(14):2311-2319.

10. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2 de abril de 2009;360(14):1408–17.

11. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 20 de maio de 2011;29(15):2011–9.

12. Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol. 1o de março de 2015;33(7):692–700.

13. Overview.Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer.Guidance. NICE. 2017. [citado em abril de 2021]. Disponivel em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/chapter/4-Committee-discussion#cost-effectiveness

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de neoplasia maligna de cólon, em estágio clínico IV (metástases à distância) e com pesquisa de mutação genética KRAS negativa (selvagem). Foi tratada com quimioterapia, esquema CAPOX (capecitabina e oxaliplatina), porém apresentou progressão da doença. Será então submetida ao tratamento de segunda linha com esquema FOLFIRI (combinação de ácido folínico, fluorouracil, e irinotecano) e pleiteia o medicamento cetuximabe para associar a este esquema. O câncer colorretal (CCR) está entre os tumores malignos mais comuns. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorreram cerca de 40 mil novos casos (1). Em 2017, 18.867 pacientes faleceram de CCR, sendo 9.207 homens e 9.660 mulheres. O fígado está entre os locais mais frequentemente afetados por metástases desse tumor (2,3). Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal desenvolvem metástases hepáticas durante o curso da doença (4). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (3). A sobrevida em casos de doença metastática é inferior a 7% em cinco anos (2).

Segundo Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR do Ministério da Saúde e diretrizes internacionais, para pacientes com CCR metastático (CCRm) está indicada a quimioterapia paliativa (5). Para tal, sugerem-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe.